




## 様式第 7 号

論文審査の要旨	
学位申請者氏名	仲 宗 根 佑
論文題目	アトピー性皮膚炎モデルマウスの搔破行動におけるヒスタミンならびにオピオイド受容体の関与
論文審査担当名	<div>主 査 徳 村 彰 </div> <div>審査委員 森 本 金 次 郎 </div> <div>審査委員 近 藤 慎 一 </div>
<p>論文の要旨</p> <p>最近、松島らは、アトピー性皮膚炎を自然発症するマウスを見出し、ADJM (atopic dermatitis from Japanese mice)マウスと命名した。本マウスは、次第に搔破行動を示すようになるが、その機序は不明のままであった。そこで、著者は、痒みと関連が深い化学伝達物質の拮抗薬を ADJM マウスに経口投与し搔破行動への効果を調べ、ヒスタミン H<sub>1</sub>受容体、オピオイドκとμ受容体の関与を明らかにした(第 1 章)。</p> <p>次に、これら受容体の関連性をより深く調べるために、種々の化学伝達物質の皮内投与で搔破行動を示す ICR マウスを用いて同様の手法で解析したところ、ヒスタミンおよびモルヒネ誘発のどちらの搔痒行動にもヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体とオピオイドμ受容体が関与することが明らかになった (第 2 章)。</p> <p>続いて、ICR マウスは、ノルビナルトフィミン (オピオイドκ受容体拮抗薬) の皮内投与にも応答し搔痒行動を示すこと、並びに、その作用機構には、オピオイドκ受容体が抑制的に、ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体が刺激的に作用していることを明らかにした (第 3 章)</p> <p>最後に、中枢神経系に移行しないとされるオピオイドμ受容体作用薬とオピオイドμ受容体拮抗薬を用いて解析した結果、オピオイドκ受容体拮抗薬が誘発する搔痒行動には末梢神経系のオピオイドμとκ受容体も寄与していることが明らかとなった(第 4 章)。</p> <p>論文審査の要旨</p> <p>痒みは皮膚表層の生体防御感覚であり、一次感覚ニューロンから中枢神経系への伝導を経て搔破衝動を誘起する。その仕組みは複雑であり、多様な因子が交錯する。アトピー性皮膚炎は多因子性疾患であり、その発現型の違いによる多様な治療法や、低い副作用を示</p>	

す投薬法の開発が強く要望されている。本論文では、難治性掻痒を伴うアトピー性皮膚炎のモデルマウス (ADJM) による搔破行動が、ヒスタミン  $H_1$  受容体のみならずオピオイド  $\mu$  や  $\kappa$  受容体も介して発現することを初めて示した。また、ヒスタミン皮内注入に感受性を示すマウスを用いて、ヒスタミン誘発の搔破行動にもオピオイド  $\mu$  や  $\kappa$  受容体が関与することを示した。更に、このマウスはオピオイド  $\kappa$  受容体拮抗薬皮下注入にも応答し搔破行動を示し、その主要機序は、皮膚でのオピオイド  $\kappa$  と  $\mu$  受容体の関与であることを明らかにした。このように、本論文では、遺伝子変異が明確でアトピー性皮膚炎を自然発症するマウスおよびヒスタミンやモルヒネなどの起痒物質に感受性の高いマウスを、目的に応じて使い分け、肉眼観察による掻き動作の計測を主指標にしてマウス搔破活動の発生や制御機構を上手に解析している。動物実験における *in vivo* 応答に徹した研究の成果から分子論的な作用機序を導くには困難が伴うが、著者は、起痒物質や受容体遮断薬・作動薬を、経口、皮内、皮下と目的に応じて使い分け、投与する薬物を組み合わせること等により複数の作用経路の区分を試みている。更に、中枢に移行しない型のオピオイド  $\mu$  受容体遮断薬や  $\kappa$  受容体作用薬を作用させるという実験結果から、オピオイド  $\kappa$  受容体作動薬の皮内注入による搔破行動に主に皮膚組織でのオピオイド受容体が重要な役割を果たすとの新規な知見を得ている。しかし、オピオイド  $\mu$  受容体やヒスタミン  $H_1$  受容体活性化を起点とする場合、中枢神経系と末梢神経系のオピオイドの相対的関与の評価は、まだなされていない。末梢系と中枢系オピオイド作用の区別という本論文で得られた成果は、皮膚組織でのヒスタミンやオピオイドの標的細胞・産生細胞の特定(一次感覚ニューロン、ケラチノサイト、肥満細胞、リンパ球、好酸球、樹状細胞)やそれらの連携を明らかにする研究展開への橋渡しとなる有用な知見である。以上に述べてきたように、本研究で得られた新規な知見は、難治度の高いアトピー性皮膚炎亜種のみならず、腎透析患者や胆汁鬱滞性肝疾患患者の耐え難い痒みの有効な治療法や薬物選択・組み合わせ法開発研究の基礎的基盤の形成に有用である可能性を秘めており、本論文の意義は十分に評価できる。本論文は博士論文(薬学)の学位を授与するに値すると判断できる。

備考：要旨は、4,000 字以内とする。